

(19) Federal Republic
of Germany

[eagle emblem]

German
Patent Office

(12) **Patent Specification**

(11) **DE 44 45 769 C1**

(21) Appl. No.: P 44 45 769.3-41

(22) Filed: December 21, 1994

(43) Date opened to
inspection —

(45) Publication date
of patent grant November 9, 1995

(51) Int.Cl.⁶:

A 01 N 1/00

A 61 L 2/16

DE 44 45 769 C1

Notice of opposition can be filed within 3 months of publication of the patent grant.

(71) Patentee:
Biochrom KG, 12247 Berlin, DE

(74) Agent:
Feiler and Associates, 81675 Munich

(72) Inventor:
Frenzel, Bernd, Dr., 12209 Berlin, DE

(56) References cited in the evaluation of
patentability:
EP 03 53 345 A2

WAHLBERG, J.A.: Cryobiology, 23 (1986),
pp. 477-482;
COLLINS, G.M. et al.: Lancet, 1969 (Dec.
6), pp. 1219-1222;
MINCHENKO, A. et al.: Lab. Invest 71 (3)
1994, pp. 374-379;
ZDOLSEK, J.M.: APMIS 101 (2) 1993, pp.
127-132;
KOMATSU, Y.: Agr. Biol. Chem. 35 (9)
1971, pp. 1328-1339;

(54) Title: Protektionsmedium zum Aufbewahren vitaler Gewebe, insbesondere von Zähnen

(54) Title: Protective medium for preserving vital tissues, especially teeth

(57) An antibiotic-free protective medium containing nutrients for tissue growth is described which contains, as contamination protection, a preservative that is not an antibiotic, a process for producing it, and its use for preserving vital tissue.

DE 44 45 769 C1

BEST AVAILABLE COPY

Description

The invention generally concerns a protective medium for preservation of vital tissues, such as for example knocked-out teeth, which can be sold in prefabricated form in a container. In particular, the invention concerns a protective medium which can be kept in liquid form for at least one year, and which protects against undesired contaminating germs.

Protective media have been developed for the transplantation of human and animal organs. These protective media have quite different compositions, but they have the common characteristic that they are frequently intended to cause rapid blood washout at organ temperatures of 0-10°C. This principle of hypothermic ischemia has proved itself in hospitals (J.A. Wahlberg, J.H. Southard, and F.O. Belzer, *Cryobiology*, 23, 477-482 (1986), "Development of a cold storage solution for pancreas preservation", G.M. Collins, M.B. Bravo-Shugarman, and P.I. Terasaki, *Lancet*, 1219-1222 (1969)).

Examples of such protective media are the Euro-Collins solution or the University of Wisconsin (UW) solution. Protective media outside of the hospital are required to preserve a tooth knocked out during an accident, for example. Preservation in a nutrient medium turns out to be necessary, since otherwise the vital tissue adhering to the surface of the tooth root dries out within a short period of time and loses its regenerative capacity. Storing a tooth in a special protective medium makes it possible to reimplant the tooth even after 8 to 12 hours.

Such a medium must protect against contamination, since as a rule a knocked-out tooth is contaminated with all sorts of bacteria and fungi. An attempt at developing such a medium is described in EP-A2 03 53 345. It involves keeping the dried medium separate from the solvent (water) in a very elaborate container and dissolving it when needed. Protection against contamination is achieved by adding antibiotics and antifungals. With this solution, however, the extraordinarily hygroscopic dried medium clumps and spoils after a few weeks. This means that the dried medium can no longer be properly dissolved for use, or the spoilage of the medium damages the tissue that is supposed to be preserved. Moreover, the antibiotics and antifungals used for protection against contamination allow only very limited use given the required doctor's prescription. Furthermore, there is always the danger of allergies to antibiotics. This excludes ubiquitous storage of supplies.

Sodium azide (NaN_3) has already been used in cell cultures, and it proved in this context to inhibit oxidative phosphorylation (A. Minchenko et al., "Lab. Invest." 71 (3), 374-379 (1994)), to protect against a loss of cell viability induced by acridine orange and blue light (J.M. Zdzolek "APMIS" 101 (2), 127-132 (1993)), and to affect the showdomycin uptake of *E. coli* K-12 cell cultures (Y. Komatsu, "Agr. Biol. Chem." 35(9), 1328-1339 (1971)).

Consequently, the task of this invention is to make available an antibiotic-free protective medium containing nutrients for tissue growth which contains, as contamination protection, a preservative that is not an antibiotic.

The task of the invention is also to give this protective medium a shelf life that is as long as possible, e.g. one year, in a prefabricated form.

The object of this invention is an antibiotic-free protective medium containing nutrients for tissue growth which contains, as contamination protection or as a preservative, sodium azide (NaN_3) in a quantity of 5 to 60 mg/L.

Preferred embodiments are described in the subordinate claims.

Preparation of a protective medium according to the invention involves mixing the components in a solvent under germ-free conditions.

The protective medium according to the invention is intended to be used especially to preserve vital tissue, especially teeth.

In contrast to the protective medium described at the beginning, the protective medium according to the invention contains a number of necessary nutrients to enable preservation of the tissue at room temperatures, that is with metabolism. The ingredient that is most critical for the shelf-life of such a nutrient and protective medium is the necessary L-glutamine. It breaks down quickly at room temperature. This produces poisonous ammonia. Therefore, the L-glutamine that is normally used was replaced in the protective medium according to the invention by the dipeptide N-acetyl-L-alanyl-L-glutamine (ac-Ala-Gln). This is stable and has an extraordinarily long shelf-life. Of course it is also possible to use other dipeptides or longer peptides of L-glutamine, instead of the dipeptide described here. A nutrient-containing protective medium according to the invention is produced, for example, by combining the components in a solvent, e.g., distilled water, under germ-free conditions. Here the expression "germ-free conditions" should be understood to mean that either the starting materials are germ-free, or that the protective medium is made germ-free in the usual familiar manner after the components are combined, for example by filtration through a bacteria-retaining filter. When this is done, the following components can be present (quantities are given in mg/L). Possible concentration ranges are given in the right column by way of example. However, individual components can be omitted from the protective medium according to the invention.

INGREDIENT	CONCENTRATION	RANGE
NaCl	6,000	5,000-8,000
KCl	400	200-500
Na ₂ HPO ₄ *7H ₂ O	1,512	1,000-2,000
MgSO ₄ *7H ₂ O	100	40-200
Ca(NO ₃) ₂ *4H ₂ O	100	60-120
D-glucose	2,000	500-4,000
Phenol red	5	1-10
NaHCO ₃	4,000	1,500-7,000
L-arginine	200	100-300
L-asparagine	50	10-100
L-aspartic acid	20	5-50
L-cystine ¹	50	10-100
N-acetyl-L-alanyl-L-glutamine	519	100-1,000
L-glutamic acid	20	5-40
Glycine	10	5-20
L-histidine	15	5-30
L-hydroxyproline	20	5-40
L-isoleucine	50	10-100
L-leucine	50	10-100
L-lysine*HCl	40	10-100
L-methionine	15	5-30
L-phenylalanine	15	5-30
L-proline	20	5-40
L-serine	30	10-60
L-threonine	20	5-40
L-tryptophan	5	1-10
L-tyrosine	20	5-40
L-valine	20	5-40
L(+)-ascorbic acid	5	1-100
Glutathione	6	1-10
Biotin	0.2	0.01-2
Vitamin B ₁₂	0.005	0.001-1.01
D-Ca pantothenate	0.25	0.1-0.4
Choline chloride	3	1-5
Folic acid	1	0.5-3
<i>i</i> -Inositol	35	10-50
Nicotinamide	1	0.1-5
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	1	0.1-5
Pyridoxine*HCl	1	0.1-5
Riboflavin	0.2	0.02-0.8
Thiamin*HCl	1	0.1-5
NaN ₃	30	5-60

¹ Translator's note: The German original has "L-Gystin", clearly a typo for "L-Cystin".

The especially favorable concentration range for the preservative sodium azide is 20 to 40 mg/L.

All previously known nutrient media which are used in cell culture have antibiotics added to them as contamination protection (R.I. Freshney, Animal Cell Culture, Oxford University Press, ISBN 0-19-963 212-8). Surprisingly, it turns out that the antimicrobial active ingredient sodium azide is also tolerated in the cell culture. Not only do the cells survive in the presence of sodium azide, but astonishingly they are even able to divide and grow. In the following experiment, the above-described protective medium without NaN_3 was added, with the addition of 10 percent fetal calf serum, to an equal number of Hs68 cells as a control. In another test series, the preservative sodium azide (NaN_3) was added. After an incubation time of 3 days in the incubator with 5 percent CO_2 , the cells were stained with crystal violet, and the cell growth was determined by measuring the OD values achieved in the ELISA reader.

The preservative was used in the following concentrations that enable preservation:

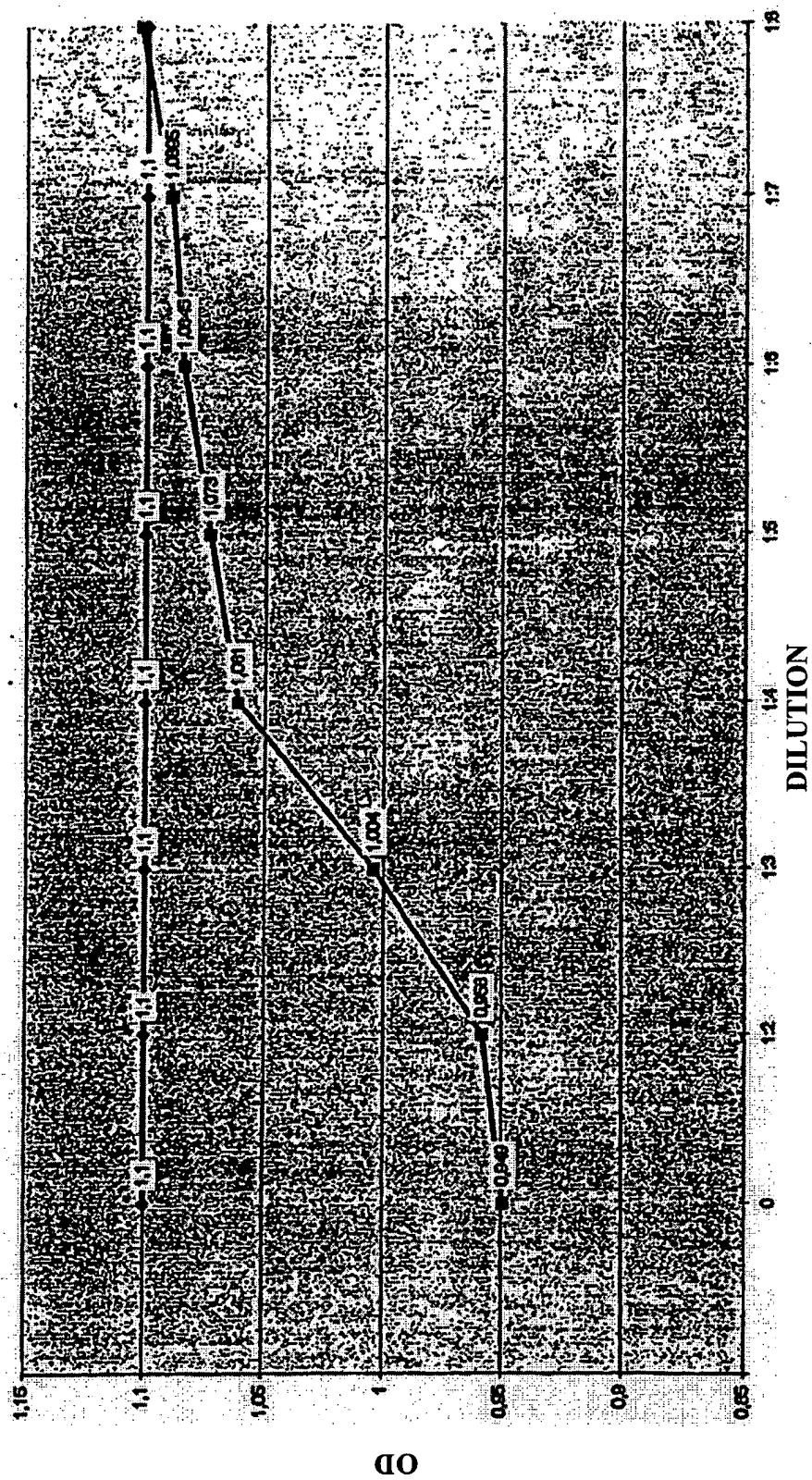
Dilution steps	Sodium azide (mg/L)
0	40.00
1 : 2	20.00
1 : 3	13.33
1 : 4	10.00
1 : 5	8.00
1 : 6	6.67
1 : 7	5.71
1 : 8	5.00

The experiment has the surprising result that sodium azide allows cell growth (see Figure 1).

CONTROL		SODIUM AZIDE OD
0	1.1	0.949
1:2	1.1	0.958
1:3	1.1	1.004
1:4	1.1	1.061
1:5	1.1	1.073
1:6	1.1	1.0845
1:7	1.1	1.0895
1:8	1.1	1.1025

The shelf-life of such a nutrient medium was checked using a cell culture. The cell-maintaining, growth-promoting properties were established by comparison with a control, and the experiment was repeated after storage for 18 months at room temperature. This showed that the cell-maintaining, growth-promoting properties of the medium were as good as ever even after 18 months.

FIGURE 1 CELL CULTURE GROWTH WITH SODIUM AZIDE



Claims

1. Antibiotic-free protective medium containing nutrients for tissue growth which contains, as contamination protection or as a preservative, sodium azide (NaN_3) in a quantity of 5 to 60 mg/L.
2. Protective medium according to Claim 1, characterized by the fact that the NaN_3 is present in a quantity of 20 to 40 mg/L, and preferably in a quantity of 30 mg/L.
3. Protective medium according to one of the preceding claims, characterized by the fact that it contains stable L-glutamine in the form of a peptide, especially N-acetyl-L-alanyl-L-glutamine.²
4. Protective medium according to one of Claims 1 through 3, characterized by the fact that it is suitable for preserving vital tissue, especially residual tissue on teeth.

² Translator's note: The German original has "...-C-Glutamin", which literally means "...-C-glutamine", however this is almost certainly a typo for "...-L-Glutamin", which is how it has been translated.



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 44 45 769.3-41
22 Anmeldetag: 21. 12. 94
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 9. 11. 95

DE 44 45 769 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Biochrom KG, 12247 Berlin, DE
74 Vertreter:
Feiler und Kollegen, 81675 München

72 Erfinder:
Frenzel, Bernd, Dr., 12209 Berlin, DE
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
EP 03 53 345 A2
WAHLBERG, J.A.: Cryobiology 23(1986), S. 477-482;
COLLINS, G.M. et.al.: Lancet, 1969(6 Dec.),
S. 1219-1222;
MINCHENKO, A. et.al.: Lab. Invest. 71(3)1994,
S. 374-379;
ZDOLSEK, J.M.: APMIS, 101(2)1993, S. 127-132;
KOMATSU, Y.: Agr. Biol. Chem. 35(9)1971,
S. 1328-1339;

54 Protektionsmedium zum Aufbewahren vitaler Gewebe, insbesondere von Zähnen

57 Beschrieben wird ein antibiotikumfreies, Nährstoffe für ein Gewebewachstum enthaltendes Protektionsmedium, das als Kontaminationsschutz ein kein Antibiotikum darstellendes Konservierungsmittel enthält, ein Verfahren zur Herstellung desselben sowie die Verwendung desselben zur Aufbewahrung von vitalem Gewebe.

DE 44 45 769 C 1

Die Erfindung betrifft allgemein ein Protektionsmedium zur Aufbewahrung vitaler Gewebe, wie zum Beispiel ausgeschlagener Zähne, das in bereits vorgefertigter Form in einem Behälter vertrieben werden kann. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Protektionsmedium, welches in flüssiger Form mindestens ein Jahr haltbar ist und einen Schutz gegen unerwünschte Kontaminationskeime aufweist.

Für die Transplantation von Organen des Menschen und der Tiere sind Protektionsmedien entwickelt worden. Diese Protektionsmedien sind sehr unterschiedlich zusammengesetzt, ihnen ist jedoch gemeinsam, daß sie meist eine rasche Blutarmut bei Organtemperaturen von 0–10°C herbeiführen sollen. Dies Prinzip der hypothermen Ischämie hat sich im Bereich der Kliniken bewährt. (J. A. Wahlberg, J. H. Southard und F. O. Belzer, *Cryobiology*, 23, 477–482 (1986) "Development of a cold storage solution for pancreas preservation", G. M. Collins, M. B. Bravo-Shugerman und P. I. Terasaki, *Lancet*, 1219–1222 (1969)).

Beispiele für solche Protektionsmedien sind die Euro-Collins-Lösung oder die University Wisconsin (UW)-Lösung. Protektionsmedien außerhalb des klinischen Bereichs werden zum Beispiel für die Aufbewahrung eines bei einem Unfall herausgebrochenen Zahnes benötigt. Die Aufbewahrung in einem Nährmedium erweist sich als notwendig, da sonst das an der Zahnwurzeloberfläche anhaftende vitale Gewebe innerhalb kurzer Zeit austrocknet und seine Regenerationsfähigkeit verliert. Durch die Lagerung eines Zahnes in einem speziellen Protektionsmedium ist es möglich, den Zahn auch nach 8 bis 12 Std. zu reimplantieren.

Ein solches Medium muß einen Kontaminationsschutz aufweisen, da ein ausgeschlagener Zahn in der Regel mit allerlei Bakterien und Pilzen kontaminiert ist. Ein Versuch zur Entwicklung eines solchen Mediums ist in der EP-A2 03 53 345 beschrieben. Dabei wird in einem sehr aufwendigen Behälter das Trockenmedium getrennt vom Lösungsmittel (Wasser) aufbewahrt und bei Bedarf aufgelöst. Der Kontaminationsschutz wird durch Zugabe von Antibiotika und Fungiziden erreicht. Bei dieser Lösung kommt es aber zum Verklumpen und Verderb des außerordentlich hygroskopischen Trockenmediums nach wenigen Wochen. Dadurch ist eine ordnungsgemäße Auflösung des Trockenmediums für den Gebrauch nicht mehr gewährleistet bzw. es kommt durch den Verderb des Mediums zur Schädigung des aufzubewahrenden Gewebes. Die für den Kontaminationsschutz eingesetzten Antibiotika und Fungizide erlauben darüber hinaus nur eine sehr begrenzte Anwendung im Rahmen der ärztlichen Verschreibungspflicht. Ferner ist stets die Gefahr von Allergien gegen Antibiotika gegeben. Die ubiquitäre Vorratshaltung ist somit ausgeschlossen.

Natriumazid (NaN_3) wurde bereits in Zellkulturen eingesetzt und erwies sich hierbei als Inhibitor einer oxidativen Phosphorylierung (A. Minchenko et al "Lab. Invest." 71 (3), 374–379 (1994)), als Schutz gegen einen durch Acridinorange und Blaulicht induzierten Verlust der Lebensfähigkeit von Zellen (J. M. Zdolsek "APMIS" 101 (2), 127–132 (1993)) bzw. als die Showdomycinaufnahme von E. coli K-12 Zellkulturend beeinflussend (Y. Komatsu "Agr. Biol. Chem." 35 (9), 1328–1339 (1971)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist folglich, ein antibiotikumfreies, Nährstoffe für ein Gewebewachstum enthaltendes Protektionsmedium bereitzustellen, das als Kontaminationsschutz ein kein Antibiotikum darstellendes Konservierungsmittel enthält.

Aufgabe der Erfindung ist ferner, für eine möglichst lange, z. B. einjährige Haltbarkeit dieses Protektionsmediums in vorgefertigter Form zu sorgen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein antibiotikumfreies, Nährstoffe für ein Gewebewachstum enthaltendes Protektionsmedium, das als Kontaminationsschutz bzw. Konservierungsmittel Natriumazid (NaN_3) in einer Menge von 5 bis 60 mg/l enthält.

Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Bei der Zubereitung eines erfindungsgemäßen Protektionsmediums werden die Bestandteile in einem Lösungsmittel unter keimfreien Bedingungen vermischt.

Vorgesehen ist insbesondere, das erfindungsgemäße Protektionsmedium zur Aufbewahrung von vitalem Gewebe, insbesondere Zähnen, zu verwenden.

Das erfindungsgemäße Protektionsmedium enthält im Gegensatz zu den eingangs beschriebenen Protektionsmedien eine Vielzahl notwendiger Nährstoffe, um eine Aufbewahrung des Gewebes bei Raumtemperaturen, also mit Stoffwechsel, zu ermöglichen. Der für die Haltbarkeit eines solchen Nähr- und Protektionsmediums kritischste Inhaltsstoff ist das notwendige L-Glutamin. Es zerfällt bei Raumtemperatur in kurzer Zeit. Dabei entsteht giftiges Ammoniak. Das üblicherweise verwendete L-Glutamin wurde deshalb in dem erfindungsgemäßen Protektionsmedium durch das Dipeptid N-Acetyl-L-Alanyl-L-Glutamin (ac-Ala-Gln) ersetzt. Dieses ist stabil und außerordentlich lange haltbar. Statt des hier beschriebenen Dipeptids können selbstverständlich auch andere Dipeptide oder längere Peptide des L-Glutamins verwendet werden. Die Herstellung eines erfindungsgemäßen nährstoffhaltigen Protektionsmediums erfolgt beispielsweise durch Vereinigen der Bestandteile in einem Lösungsmittel, z. B. destilliertem Wasser, unter keimfreien Bedingungen. Unter dem Ausdruck "keimfreie Bedingungen" ist dabei zu verstehen, daß entweder die Ausgangsmaterialien keimfrei sind oder das Protektionsmedium nach einem Vereinigen der Bestandteile in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch Filtration durch ein Bakterienrückhaltefilter, keimfrei gemacht wird. Dabei können die folgenden Bestandteile enthalten sein (Mengen in mg/l). Mögliche Konzentrationsbereiche sind beispielsweise in der rechten Spalte angegeben. In dem erfindungsgemäßen Protektionsmedium können jedoch einzelne Komponenten weggelassen werden.

INHALTSSTOFF	KONZENTRATION	BEREICH	
NaCl	6000	5000-8000	
KCl	400	200-500	
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	1512	1000-2000	5
MgSO ₄ ·7H ₂ O	100	40-200	
Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	100	60-120	
D-Glucose	2000	500-4000	10
Phenolrot	5	1-10	
NaHCO ₃	4000	1500-7000	
L-Arginin	200	100-300	
L-Asparagin	50	10-100	15
L-Asparaginsäure	20	5-50	
L-Gystin	50	10-100	
N-Acetyl-L-Alanyl-L-Glutamin	519	100-1000	20
L-Glutaminsäure	20	5-40	
Glycin	10	5-20	
L-Histidin	15	5-30	
L-Hydroxyprolin	20	5-40	25
L-Isoleucin	50	10-100	
L-Leucin	50	10-100	
L-Lysin·HCl	40	10-100	
L-Methionin	15	5-30	30
L-Phenylalanin	15	5-30	
L-Prolin	20	5-40	
L-Serin	30	10-60	35
L-Threonin	20	5-40	
L-Tryptophan	5	1-10	
L-Tyrosin	20	5-40	
L-Valin	20	5-40	40
L(+) Ascorbinsäure	5	1-100	
Glutathion	6	1-10	
Biotin	0,2	0,01-2	
Vitamin B ₁₂	0,005	0,001-1,01	45
D-Ca-Pantothenat	0,25	0,1-0,4	
Cholinchlorid	3	1-5	
Folsäure	1	0,5-3	50
i-Inosit	35	10-50	
Nicotinamid	1	0,1-5	
p-Aminobenzoessäure	1	0,1-5	
Pyridoxin·HCl	1	0,1-5	55
Riboflavin	0,2	0,02-0,8	
Thiamin·HCl	1	0,1-5	
NaN ₃	30	5-60	60

Der besonders günstige Konzentrationsbereich für das Konservierungsmittel Natriumazid liegt bei 20 bis 40 mg/l.

Zu allen bisher bekannten Nährmedien, die in der Zellkultur Verwendung finden, werden Antibiotika als Kontaminationsschutz zugegeben (R.I. Freshney, Animal Cell Culture, Oxford University Press, ISBN 0-19-963 212-8). Überraschenderweise zeigt sich, daß auch der antimikrobielle Wirkstoff Natriumazid in der Zellkultur toleriert wird. Die Zellen überleben nicht nur in Anwesenheit von Natriumazid, sie sind erstaunlicherweise sogar in der Lage, sich zu teilen und zu wachsen. Im folgenden Versuch wurden zu einer gleichen

Anzahl von Hs68-Zellen zur Kontrolle das oben beschriebene Protektionsmedium ohne NaN_3 mit einem Zusatz von 10 Prozent fetalem Kälberserum gegeben. In einer anderen Versuchsreihe wurde der Konservierungsstoff Natriumazid (NaN_3) hinzugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 3 Tagen im Brutschrank mit 5 Prozent CO_2 wurden die Zellen mit Kristallviolett gefärbt und das Zellwachstum durch Messung der erreichten OD-Werte im ELISA-Reader ermittelt.

Die folgenden Konzentrationen des Konservierungsmittels, die eine Konservierung gestatten, wurden verwendet:

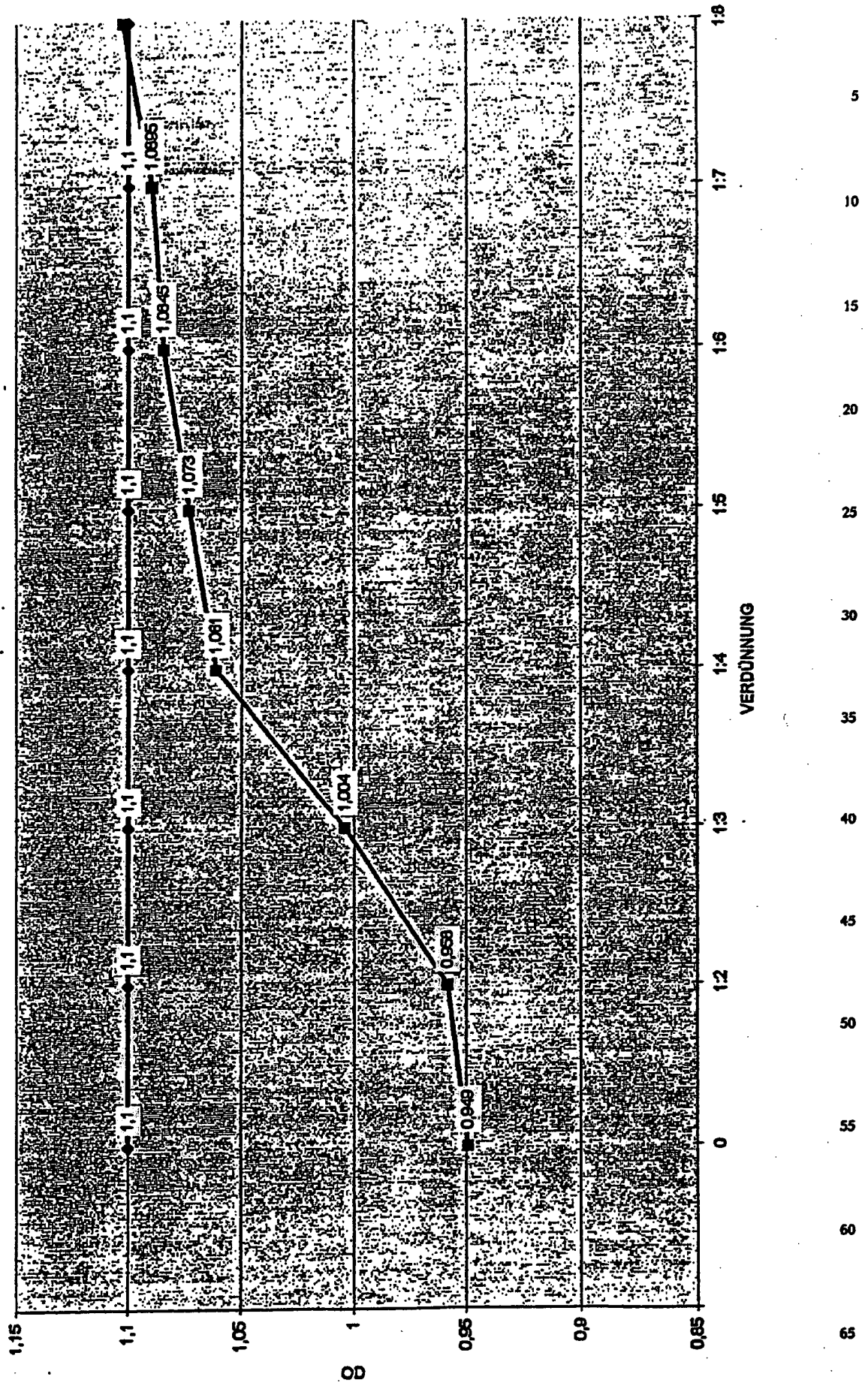
	Verdünnungsstufen	Natriumazid mg/l
10	0	40,00
	1:2	20,00
	1:3	13,33
15	1:4	10,00
	1:5	8,00
	1:6	6,67
	1:7	5,71
20	1:8	5,00

Das Versuchsergebnis zeigt, daß Natriumazid überraschenderweise ein Wachstum der Zellen gestattet (vgl. Abbildung 1).

	KONTROLLE	NATRIUMAZID OD
25		
30	0	1,1
	1:2	0,949
	1:3	0,958
	1:4	1,004
35	1:5	1,061
	1:6	1,073
	1:7	1,0845
40	1:8	1,0895
		1,1025

Die Haltbarkeit eines solchen Nährmediums wurde mittels der Zellkultur überprüft. Die zellerhaltenden wachstumsfördernden Eigenschaften wurden gegenüber einer Kontrolle festgelegt und der Versuch nach einer Lagerung von 18 Monaten bei Raumtemperatur wiederholt. Dabei zeigte sich, daß die zellerhaltenden und wachstumsfördernden Eigenschaften des Mediums auch nach 18 Monaten unverändert gut waren.

ABBILDUNG 1 ZELLKULTURWACHSTUM MIT NATRIUMAZID



Patentansprüche

1. Antibiotikumfreies, Nährstoffe für ein Gewebewachstum enthaltendes Protektionsmedium, das als Kontaminationsschutz bzw. Konservierungsmittel Natriumazid (NaN_3) in einer Menge von 5 bis 60 mg/l enthält.
2. Protektionsmedium nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das NaN_3 in einer Menge von 20 bis 40 mg/l und vorzugsweise in einer Menge von 30 mg/l vorhanden ist.
3. Protektionsmedium nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es stabiles L-Glutamin in Form eines Peptids, insbes. N-Acetyl-L-Alanyl-C-Glutamin enthält.
4. Protektionsmedium nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Aufbewahrung von vitalem Gewebe, insbesondere von Restgewebe an Zähnen, geeignet ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.